

## ②公開特許公報 (A) 昭62-29570

③Int.Cl.

C 07 D 207/44  
 A 61 K 31/40  
 31/415  
 31/42  
 31/425  
 31/495  
 31/54

識別記号

厅内整理番号

7242-4C

A B F

A E D

④公開 昭和62年(1987)2月7日

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全16頁)

⑤発明の名称 3, 5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物

⑥特 願 昭60-167999

⑦出 願 昭60(1985)7月29日

⑧発明者 今井 直博 明石市太寺1-6-20  
 ⑨発明者 白石 忠義 高砂市西畠3丁目8番14号  
 ⑩発明者 勝見 郡男 神戸市垂水区千島が丘3-22-31  
 ⑪発明者 山下 勝治 神戸市須磨区高倉台8-14-10  
 ⑫発明者 有木 豊 姫路市大塩町925の9  
 ⑬発明者 山下 俊章 加古川市新神野8-16-1  
 ⑭出願人 錦湖化学工業株式会社 大阪市北区中之島3丁目2番4号  
 ⑮代理人 井理士 渡野 真一

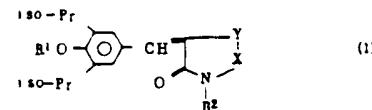
最終頁に続く

## 明細書

1. 発明の名称 3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物

## 2. 特許請求の範囲

(1) 下記の一般式(1)で表わされる3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物及びその過塩可燃をもの。す。



(式中、R<sup>1</sup>は水素またはベンジル基を表わし、R<sup>2</sup>は水素、COB<sup>2</sup> (B<sup>2</sup>は水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を示す)で表わされるアシル基またはフェニル基を表わし、Xは-C(=O)-、-C(=O)-C(=O)-、-CH(=O)-、-C(=O)-NH-、-C(=O)-NH-R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を示す)で表わされる基または○を表わし、Yは-CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-N(=O)-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-O-C(=O)-、-CONH-、-R<sup>5</sup>- (R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を示す)

す)で表わされる基、-NHCO-、酸素原子または硫黄原子を表わし、あるいはX-Y-C=N-、-N=C-Y-はR<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup> (R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、モルホリノ基またはフェニル基を示す)で表わされる基、○または○を表わす。)

(2) B<sup>2</sup>が水素である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその塩。

(3) R<sup>1</sup>がベンジル基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物。

(4) R<sup>1</sup>が水素である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその過塩可燃をもの。

(5) R<sup>2</sup>がCOB<sup>2</sup> (B<sup>2</sup>は水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を示す)で表わされるアシル基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその過塩可燃をもの。

(6)  $X$  が  $-CH_2-$  ( $R^4$  は水素または  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基を示す) で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

(7)  $X$  が  $\begin{matrix} C \\ || \\ O \end{matrix}$  で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

(8)  $X$  が  $\begin{matrix} C \\ || \\ S \end{matrix}$  で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

(9)  $X$  が  $\begin{matrix} NH \\ || \\ NH \end{matrix}$  で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

(10)  $X$  が  $\bigcirc$  で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

(11)  $Y$  が  $-NHCO-$  で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

(12)  $Y$  が  $-NHCO-$  で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

(13)  $Y$  が  $\begin{matrix} N \\ || \\ R^5 \end{matrix}$  ( $R^5$  は水素または  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基を示す) で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

(14)  $Y$  が  $-CH_2SO_2-$  で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

(15)  $Y$  が  $-CONH-$  で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

(16)  $Y$  が  $\begin{matrix} N \\ || \\ R^6 \end{matrix}$  ( $R^6$  は水素または  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基を示す) で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

3.5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物およびその過塩可能なもの。地。

3. 発明の詳細な説明  
(産業上の利用分野)

本発明は抗アレルギー作用及びテロシンキナーゼ阻害作用を有し、また多くの有機化合物の中間体として有用な 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物並びにその過塩可能なもの。地及びこれを有効成分とする抗アレルギー剤並びにテロシンキナーゼ阻害剤に関するものである。

(従来の技術)

本発明による化合物は文献未記載の新規化合物であり、本発明者らにより初めて合成されたものである。

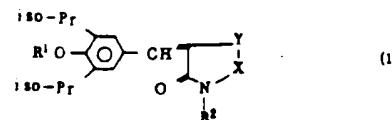
(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、本発明による開配一般式(I)で表わされる新規 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被素環式化合物が多く有機化合物の中間体として有用であり、かつそれ自体抗アレルギー作用並びにテロシンキナーゼ阻害作用を有することを見出

し本発明を完成した。

(問題点を解決するための手段及び作用効果)

本発明による新規化合物は下記の一般式(I)で表わされる。



(式中、 R<sup>1</sup> は水素またはベンジル基を表わし、 R<sup>2</sup> は水素、 CO<sup>2</sup>R<sup>6</sup> ( R<sup>6</sup> は水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基を示す) で表わされるアシル基またはフェニル基を表わし、 X は -C(=O)- 、 -C(=S)- 、 -C(=NH)- 、 -C(=NR<sup>6</sup>)- ( R<sup>6</sup> は水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基を示す) で表わされる基または を表わし、 Y は -CH<sub>2</sub>- 、 -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>- 、 -CONH- 、 -N(R<sup>6</sup>)- ( R<sup>6</sup> は水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基を示す) で表わされる基、 -NHCO- 、 鋼索原子または鋼質原子を表わし、あるいは X - Y は -C(=N)- または -N=C(=R<sup>6</sup>)- ( R<sup>6</sup> は水素、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基、 モルホリノ基またはフェニル

基を示す) で表わされる基、 または を表わす。]

本発明による一般式(I)で表わされる化合物のうち、 R<sup>1</sup> が水素である化合物は、 基と塩を形成することが可能であり、 本発明による化合物の塩としては、 本発明の化合物と塩基から適当可能な任意のものが対象となる。 具体的には、 例えば(1)金属塩、 特にアルカリ金属、 アルカリ土類金属、 アルミニウムとの塩、 (2)アンモニウム塩、 (3)アミン塩、 特にメチルアミン、 エチルアミン、 ジエチルアミン、 トリエチルアミン、 ピロリジン、 ピペリジン、 モルホリン、 ヘキサメチレンイミン、 アニリン、 ピリジン等との塩がある。 これらの塩を抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤として使用する場合には生産的に許容されるものを選ぶべきである。

本発明による化合物の代表例を挙げれば表 1 のようになる。

表 1

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y	分子式	結晶形	融点(℃)
I	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	柱状	196~199
II	-CH <sub>2</sub> -	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub>	板状	172~175
III	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CONH-	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	板状	222~224
IV	H	H	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	-CONH-	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	针状	228~229
V	H	COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-CONH-	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	针状	183~185
VI	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> S	板状	185~188
VII	H	H	-C(=O)-	-CH <sub>2</sub> -	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	针状	252~255
VIII	H	H	-C(=O)-	-NH-	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	鳞片状	258~262
IX	H	H	-C(=O)-	-NHCO-	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	针状	290 (分解)
X	H	H	-C(=O)-	-O-	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>4</sub>	不定形	224~229
XI	H	H	-C(=O)-	-S-	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> S	针状	199.5~201.5

表 1 (續 1)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y	分子式	結晶形	融点(°C)
XII	H	H	-C=S-	-NH-	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	針状	221.5~224.5
XIII	H	H	-C=S-	-S-	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	針状	187~189
XIV	H	H	-C=NH-	-N-CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	針状	167~170
XV	H	COCH <sub>3</sub>	-C=NH-	-N-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	針状	186~190
XVI	-CH <sub>2</sub> -◎	H	-C=NH-	-N-CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	針状	155~157
XVII	H	H	-N-◎	-C=O	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	板状	266~268
XVIII	H	H	-C=N-	N	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	板状	120(分解)
XIX	H	H	-C=N-	◎	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	無定形	185.5~188
XX	H	◎	-N=C-CH <sub>3</sub>	◎	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	板状	174~177
XXI	H	H	◎	◎	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	板状	224~230
XXII	H	H	◎SO <sub>2</sub> -	◎	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S	板状	208.5~214

表 1 (續 2)

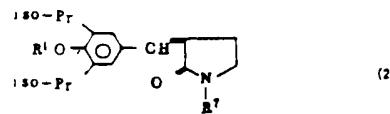
化合物番号	元素分析値(%)							
	C		H		N		S	
	理論値	実験値	理論値	実験値	理論値	実験値	理論値	実験値
I	74.69	74.81	8.48	8.68	5.12	4.97	—	—
II	79.30	79.20	8.04	8.26	3.85	3.99	—	—
III	67.52	67.35	7.24	7.22	9.26	9.43	—	—
IV	68.33	68.21	7.65	7.68	8.83	9.04	—	—
V	66.26	66.43	7.02	6.98	8.13	8.25	—	—
VI	60.51	60.38	6.87	6.99	4.15	4.20	9.50	9.42
VII	71.06	70.87	7.37	7.54	4.87	4.91	—	—
VIII	66.65	66.81	6.99	6.86	9.71	9.90	—	—
IX	64.54	64.72	6.87	6.54	8.85	8.69	—	—
X	66.42	66.53	6.62	6.47	4.84	4.96	—	—
XI	62.98	62.85	6.27	6.37	4.59	4.48	10.50	—

表 1 (略)

化合物番号	元素分析値(%)							
	C		H		N		S	
	理論値	実験値	理論値	実験値	理論値	実験値	理論値	実験値
XI	68.18	68.01	6.62	6.41	9.20	9.29	10.58	10.72
XII	59.78	59.90	5.96	6.05	4.86	4.48	19.95	20.04
XIV	67.75	67.86	7.69	7.68	13.94	14.08	—	—
XV	66.45	66.57	7.84	7.45	12.24	12.10	—	—
XVI	73.63	73.44	7.47	7.42	10.73	10.93	—	—
XVII	72.51	72.46	6.64	6.52	7.69	7.81	—	—
XVIII	67.20	67.07	7.61	7.44	11.76	11.93	—	—
XIX	75.84	75.99	6.94	7.05	8.04	7.98	—	—
XX	76.21	76.26	7.28	7.20	7.78	7.91	—	—
XXI	78.47	78.32	7.21	7.06	4.38	4.58	—	—
XXII	65.48	65.54	6.01	5.87	3.63	3.69	8.32	8.25

本発明の一般式(1)で表わされる化合物を合成する方法には、次の様なものが挙げられる。例えば、(1) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、一般式

(2)

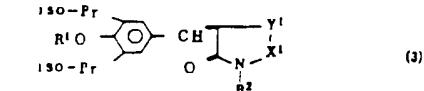


(R<sup>1</sup>は前記と同じ、R<sup>7</sup>は水素またはCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>(R<sup>3</sup>は前記と同じ)で表わされるアシル基を示す)で表わされる化合物はB.Zimmerらの方法(ジヤーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocycl. Chem.), 2, 171 (1965))に従つて4-ベンジルオキシ-3,5-ジイソプロピルベンズアルデヒドとN-アシルビロリドンとを水素ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物存在下に反応させることにより、3-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジイソプロピルベンジリデン)ビロリドンを得、必要があれば得られた化合物をパラジウム炭素等を触媒とする酸

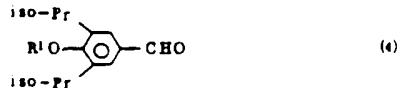
触還元によりR<sup>1</sup>が水素である化合物を得ることが出来る。更にR<sup>7</sup>がCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>(R<sup>3</sup>は前記と同じ)で表わされるアシル基である化合物を得るには上記の方法により得られたR<sup>7</sup>が水素である一般式(2)で表わされる化合物をR<sup>8</sup>COOH(R<sup>8</sup>は前記と同じ)で表わされる有機酸、(R<sup>8</sup>CO)<sub>2</sub>O(R<sup>8</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基を示す)で表わされる有機酸無水物またはR<sup>8</sup>COZ(R<sup>8</sup>は前記と同じ、Zはハロゲン原子を示す)で表わされる有機酸ハライドを用いてN-アシル化することにより合成される。R<sup>1</sup>とR<sup>7</sup>とが同時に水素である一般式(2)で表わされる化合物のN-アシル化反応を行なう際に、フェニル基の4位水酸基をも同時にアシル化された場合には、反応生成物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いて加水分解し、4位アシル基を脱離すればよい。

(2) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、一般式

(3)



ところで、 $R^1$ 、 $R^2$  は前記と同じ、 $X^1$  は  $-CH_2-$ 、  
 $-C-$ 、 $-C-$ 、 $-C-$ 、 $-N-$  または  $\textcircled{⑤}$  を表わし、  
 $Y^1$  は  $-CH_2-$ 、 $\textcircled{⑥}$ （ $\textcircled{⑥}$  は水素または  $C_1-C_3$   
のアルキル基を示す）で表わされる基、 $-C-$ 、  
 $-NHCO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、酸素原子または硫  
黄原子を表わし、 $X^1-Y^1$  は前記  $X-Y$  と同じ  
で表わされる化合物は、一般式(4)



（ $R^1$  は前記と同じ）で表わされるベンズアルデヒドと、一般式(5)



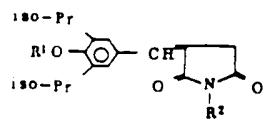
（ $R^2$ 、 $X^1$ 、 $Y^1$  および  $X^1-Y^1$  は前記と同じ）  
で表わされる化合物とを黒鉛媒下に、あるいは酸  
または塩基を触媒として組合することにより合成  
することが出来る。

触媒として用いる酸としては酢酸、プロピオン

酸等の有機酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸、 $p$ -  
トルエンスルホン酸等のプロトン酸、三フッ化ホ  
ウ素等のハイス酸を挙げることが出来る。触媒と  
して用いることが出来る塩基としては、モノエタ  
ノールアミン、ビペリジン、ピロリジン、モルホ  
リン、ビリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.  
0]ウンデカ-7-エニン（以下、DBUと略記す  
る）等の有機塩基；酢酸ナトリウム、酢酸カリウ  
ム等の有機酸アルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、  
水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；リチ  
ウムジソプロピルアミド等のアルカリ金属アミ  
ド；ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラ  
ト等のアルカリ金属アルコラート；水素化ナトリ  
ウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物  
が挙げられる。反応溶媒としてはメタノール、エ  
タノール等のアルコール類；ナトラヒドロフラン、  
ジオキサン等のエーテル類；酢酸等の有機酸類；  
無水酢酸等の有機酸無水物類等が挙げられる。有  
機酸無水物を用い、フェニル基の4位水酸基がア  
シル化された場合には、反応生成物を水酸化ナト

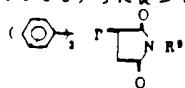
リウム、水酸化カリウム等の塩基を用いて加水分  
解し、脱アシル化すればよい。

(3) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、下記一  
般式



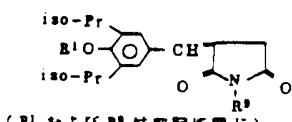
（ $R^1$  および  $R^2$  は前記と同じ）

で表わされる化合物は E. Hedeby らの方針 [テ  
トラヘドロン (Tetrahedron), 24, 2241  
(1968)] に従つて合成した一般式



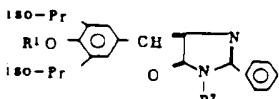
（ $R^1$  は水素またはフェニル基を表わす）

で表わされる化合物と前述の一般式(4)で表わされ  
るベンズアルデヒドとを反応させて、一般式



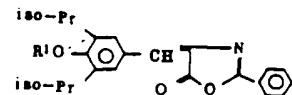
で表わされる化合物を導く、必要に応じて  $R^2$  が水  
素である化合物を  $R^2COOH$  ( $R^2$  は前記と同じ)  
で表わされる有機酸、 $(R^2CO)_2O$  ( $R^2$  は前記に  
同じ) で表わされる有機酸無水物または  $R^2CO_2$   
（ $R^2$  および  $R^1$  は前記と同じ）で表わされる有機酸  
ハライドを用いて  $N$ -アシル化することにより合  
成される。  $N$ -アシル化反応を行なう際に同時に  
フェニル基の4位水酸基をも同時にアシル化され  
た場合には、反応生成物を水酸化ナトリウム、水  
酸化カリウム等の塩基を用いて加水分解し、4位  
アシル基を脱離すればよい。

(4) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、下記一  
般式



(R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記と同じ)

で表わされる化合物は、エルレンマイヤーのアミクタント合成法に従つて合成した一般式



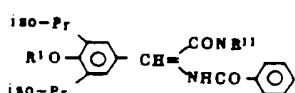
(R<sup>1</sup> は前記と同じ) で表わされる化合物に R<sup>10</sup>NH<sub>2</sub>

(R<sup>10</sup> は水素またはフェニル基を表わす) を

B.B. Pandya らの方法 [ファーマコロジー

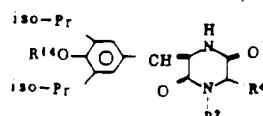
(Pharmacology), 16, 344 (1978)]

に従つて反応させることによつて合成することが出来る。また、一般式



(R<sup>1</sup> は前記と同じ、R<sup>11</sup> は水素またはフェニル基を表わす) で表わされる化合物を酢酸溶媒中で酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウム存在下に反応させることによつて合成することが出来る。R<sup>2</sup> が COR<sup>2</sup> (R<sup>3</sup> は前記と同じ) であるアシル基である

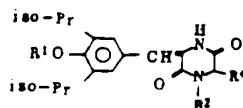
(R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> は前記と同じ、R<sup>13</sup> は水素またはアルキル基を表わす) で表わされる化合物とトリエチルアミン、D B U 等の有機塩基；ナトリウムメチラート、カリウムエチラート、カリウムターシヤリーブチラート等のアルカリ金属アルコラート；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物存在下に反応させ、一般式



(R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> は前記と同じ、R<sup>14</sup> は水素、ベンジル基またはターシヤリーブチルジメチルシリル基を表わす) で表わされる化合物を得、R<sup>14</sup> がターシヤリーブチルジメチルシリル基である場合にはフッ化テトラ-ヒドロ-ブチルアンモニウム等を用いて脱離し、更に必要に応じて R<sup>2</sup> のアシル基を水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物またはヒドロジン、D B U 等の有機塩基を用いて加水分解除去することにより合成す

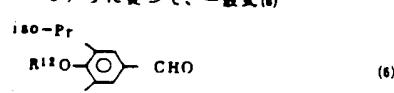
化合物を得るには合成法(1), (2), (3)で述べたアシル化法を用いればよい。

(5) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、一般式

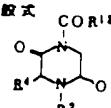


(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> は前記と同じ) で表わされる化合物は次の様な方法により合成される。

(a) C.Gallina らの方法 [テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters), 1185 (1973)] に従つて、一般式(6)

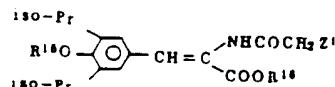


(R<sup>12</sup> はベンジル基またはターシヤリーブチルジメチルシリル基を表わす) で表わされるベンズアルデヒドと一般式

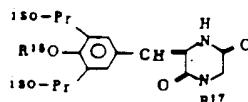


ることが出来る。

(b) C.Shin らの方法 [ブレティン・オブ・ケミカル・ソサイアティ・オブ・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Japan), 46, 3876 (1973)] に従い、一般式



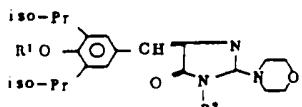
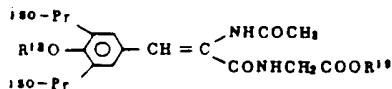
(R<sup>15</sup> はベンジル基またはターシヤリーブチルジメチルシリル基を表わし、R<sup>16</sup> は低級アルキル基を表わし、Z<sup>1</sup> はハロゲン原子を表わす) で表わされる化合物を R<sup>17</sup>NH<sub>2</sub> (R<sup>17</sup> は水素またはフェニル基を表わす) で表わされる化合物と反応させ、一般式



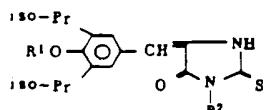
(R<sup>15</sup> はベンジル基またはターシヤリーブチルジメチルシリル基を表わし、R<sup>17</sup> は水素またはフェ

（アル基を表わす）で表わされる化合物を得、R<sup>1</sup> がターシヤリーブテルジメチルシリル基である場合にはフッ化テトラーローブテルアンモニウム等を用いて脱離除去することにより合成出来る。また、R<sup>1</sup> が水素である化合物はターシヤリーブテルジメチルシリル基を脱離する前に R<sup>1</sup>COOH (R<sup>2</sup> は前記と同じ) で表わされる有機酸、(R<sup>2</sup>CO)<sub>2</sub>O (R<sup>2</sup> は前記と同じ) で表わされる有機酸無水物または R<sup>2</sup>COZ (R<sup>2</sup> および Z は前記と同じ) で表わされる有機酸ハライドを用いて N-アシル化後、ターシヤリーブテルジメチルシリル基を脱離することにより、R<sup>2</sup> が CO<sub>2</sub> (R<sup>2</sup> は前記と同じ) である化合物へ脱離することが出来る。

(c) B.W.Dominy らの方法 [ ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J.Org.Chem.), 34, 2018 (1969) ] に従い、下記一般式



(R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記と同じ) で表わされる化合物は、合成法 (2) に述べた方法により得られる一般式

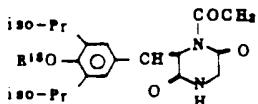


(R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記と同じ) で表わされる化合物とモルホリンとを反応させることにより得ることが出来る。

本発明による前記一般式 (1) で表わされる 3,5-ジイソプロピルベンジリデン被誘導化合物及びその誘導可能なものの塩は抗アレルギー剤並びにチロシンキナーゼ阻害剤として有効である。

抗アレルギー作用はモルモント肺切片を用いる SRS-A (Slow reacting substance of

(R<sup>1</sup> はベンジル基またはターシヤリーブテルジメチルシリル基を表わし、R<sup>2</sup> は低級アルキル基を表わす) で表わされる化合物を (R<sup>2</sup>CO)<sub>2</sub>O (R<sup>2</sup> は低級アルキル基を表わす) で表わされる有機酸無水物存在下に反応させることにより、一般式



(R<sup>1</sup> は前記と同じ) で表わされる化合物を得、R<sup>1</sup> がターシヤリーブテルジメチルシリル基である場合にはフッ化テトラーローブテルアンモニウム等を用いて脱離し、更にビペラジン環内の N-アシル基はアニリン、ヒドロジン等の有機塩基または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を用いて脱離すればよい。

(d) 下記の一般式

anaphylaxis) 生合成または避離抑制試験あるいは受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応抑制試験により明らかにした。

(i) SRS-A 生合成または避離抑制作用

江田らの方法 [ 日本薬理学会誌, 66, 194 (1970) ] およびコノーワタナベらの方法 [ ジャーナル・オブ・イムノロジイ (J. Immunology), 125, 946 (1980) ] に準じて、SRS-A 生合成または避離抑制作用を調べた。

ハートレイ系雄性モルモント (体重 350 ~ 450 g) の骨筋肉及び腹腔内に卵白アルブミン溶液 (1.0 mg/ml) 各 1 ml を 1 回注射して感作し、注射 4 過間後に放血致死せしめ、直ちに右心室より市販タリオイド液を注入して肺を灌流し、血液を除いた。肺を 2 mm<sup>2</sup> 以下の細片とし、5.00 mg/管をタリオイド液 4.84 ml の入った各試験管に入れた。これにジメチルスルホキシド (DMSO) で溶解した被誘導化合物 0.01 ml を加え、37 °C で 10 分間インキュベート後、更に卵白アルブミン溶液 (1.0 mg/ml) 0.15 ml を加え、37 °C で

2.0分間インキュベートした。対照にはDMSOを加えて同様に反応させた。インキュベート後、反応液をガーゼで遮り、伊原中のSBS-Aを定量した。

SBS-Aの定量は、モルモット回腸を用いたマグヌス法により行なつた。即ち、マイロイド液(31℃、空気通気)を灌した1.0mlのマグヌス管にモルモット回腸(長さ: 2~3cm)を遮り、ヒスタミン(0.1mM)による収縮反応が一定となつた後、1mMアトロビン及び1mMピリラミン存在下で上記の反応伊原中のSBS-Aを測定した。抑制率(%)は対照による収縮高を100として求めた。

表2に代表的化合物のSBS-A生成・遊離抑制作用を示す。この結果から、本発明による一般式(I)で表わされる化合物はSBS-A生成・遊離を強く抑制することが分る。なお化合物番号は表1の化合物番号に対応したものである。

表 2

化合物	濃度(μM)	抑制率(%)
I	1.00	68
IV	1.00	98
V	1.00	39
VI	1.00	60
VII	1.00	100
X	1.00	85
XI	1.00	86
XII	1.00	90
XIII	1.00	86
XIV	1.00	53
XV	1.00	70
XVI	1.00	51
XX	1.00	20
XXI	1.00	28
XXII	1.00	33

#### (ii) ラント回腸受動皮膚アナフィラキシー(PCA)に対する抑制作用

汎用の作製はI.Mota の方法 [Immunology], 7, 681 (1964)], PCA反応は丸山らの方法 [日本衛生学会誌, 74, 179 (1978)]に準拠して行なつた。

##### 汎用の作製

卵白アルブミン溶液(2mg/ml)をクイスター系雄性ラント(体重200~260g)の胸大筋部に0.5ml/1.00g体重の割合で筋肉内注射し、同時に百日咳ワクチン(Bordetella Pertussis, 2×10<sup>10</sup>個/ml, 千葉県衛生研究所)を1ml/ラント腹腔内投与した。感作12日後、エーテル麻酔下で胸大筋より採血し、血清を分離して-80℃で保存した。

##### PCA反応

クイスター系雄性ラント(体重180~210g)を1頭4匹として用いた。背部を除毛し、生理食塩水で3.2倍に希釈した汎用を背部皮内の4ヶ所に0.05mlづつ注射した。48時間後、生

理食塩水に溶解した卵白アルブミン(2mg/ml)とエバנסブルー(1.0mg/ml)との等量混合を1mlラント尾静脈内注射し、80分後エーテル麻酔下で放血致死させ、背部をはく離した。色素漏出した背筋円の面積を測定し、対照群と比較して抑制率(%)を求めた。

被検化合物は0.2%クイーン80を含む2.5%アラビアゴム水溶液に懸濁したもの0.5ml/1.00g体重の割合で抗原注射1時間前に経口投与した。なお、対照群のトラニラストは抗原注射30分前に経口投与した。表3に代表的化合物のPCA反応に対する抑制作用を示す。この結果から、本発明による化合物はPCA反応を強く抑制することが分る。

表 3

化 合 物	投与量(μg/枚)	抑制率(%)
I	1.00	26
XXI	1.00	21
XVI	1.00	21
トラニラスト (公知化合物)	3.00	40

テロシンキナーゼは免疫細胞に固有していることが知られており、テロシンキナーゼ阻害剤は制癌あるいは免疫防止剤として有用である可能性を示唆している。

本発明の化合物によるテロシンキナーゼ阻害作用は、B.Cohen らのテロシンキナーゼ活性測定法〔ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J.Biol.Chem.) , 267, 1528 (1982)〕を参考として測定した。

ヒト癌細胞由来樹立株 A-431 を牛胎児血清 10%、ストレプトマイシン (50 μg/ml)、ペニシリン G (50 国際単位/ml) 及びカナマイシン (50 μg/ml) を含有するダルベック変法イーグル培地 [日本製薬製] 中、37°C 5% CO<sub>2</sub> 条件下で培養した。得られた細胞を上記のコーエンらの方法に準じて処理し、上皮細胞増殖因子受容体-テロシンキナーゼ複合体を含有する膜標品 (以下、膜標品と略記する) を得た。この膜標品を可溶化することなく以下の測定に用いた。

N-2-ハイドロキシエチルビペラジン-N'-

り求めた。

$$\text{阻害率} (\%) = \frac{(C - D) - (A - B)}{C - D} \times 100$$

表 4 に代表的化合物のテロシンキナーゼ阻害作用を示す。この結果から、本発明による化合物はテロシンキナーゼを強く阻害することが分る。

表 4

化合物	濃度 (μM)	阻害率 (%)
W	1.00	1.00
K	1.00	9.4
Q	1.00	1.00
Q1	1.00	1.00
Q2	1.00	9.3
Q3	1.00	1.00
Q4	1.00	9.1
Q5	1.00	1.00

#### 急性毒性

IC<sub>50</sub> 素性マウス (体重 2.3 ~ 2.6 g) を用

2-エタノカルボン酸鈉緩衝液 (2.0 mM, pH 7.4)、MgCl<sub>2</sub> (1 mM)、牛血清アルブミン (7.5 μg)、膜標品 (蛋白として 1.0 μg)、KDM80に溶解した試料を加え、0°C、5 分間インキュベーション後、上皮細胞増殖因子 (以下、EGF と略記する) (1.00 nM) を加え、0°C、1.5 分間インキュベーションした。次いで、[<sup>32</sup>P]ATP (3000 Ci/mmol, 0.1 μCi) を添加し、最終 7.0 μl とし、更に 0°C、1.5 分間インキュベーション後反応液 5.0 μl をワットマン 3 量質ろ紙に吸い込ませた後、直ちに 10% トリクロロ酢酸-10 mM ピロリン酸ナトリウム水溶液で反応を停止した。ろ紙を同様で十分に洗浄し、次いでエタノールで洗浄後、乾燥し、液体シンチレーション・カウンターを用いてろ紙に残存する放射能を測定し、この値を A とした。同時に对照として、EGF を添加しない反応、試料を添加しない反応、及び QG と試料とを添加しない反応を行い、同様の測定を行ない、各 B、C 及び D とした。テロシンキナーゼ阻害率は、下記の式によ

い、1 試験とした。化合物 (I) ~ (XII) を 0.2% シイーン 80 を含む 2.5% アラビアゴム水溶液に溶解したものを 0.1 ml / 10 g 体重の割合で経口投与した。投与後 2 時間にわたり、一般症状を観察して、死亡例 / 供試個数を求め、50% 致死量 LD<sub>50</sub> (mg/kg) を推定した。その結果、本発明の化合物 (I) ~ (XII) は 1000 mg/kg 投与でも死亡例が観察されず、化合物 (I) ~ (XII) の LD<sub>50</sub> は 1000 mg/kg 以上であると推定され、低毒性であることが分った。

#### 調査および投与量

本発明による抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤の製剤としては、経口、経腸または非経口的投与による製剤のいずれをも選ぶことができる。具体的な製剤としては錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、坐薬、軟膏剤、注射剤等を挙げる事ができる。本発明による抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤の製剤の組成としては、経口、経腸、その他の経口的に投与するために適した有機または無機の固体または液体の、

通常は不活性な無機的細体材料が用いられる。具体的には、例えば結晶性セルロース、セラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、細胞性および動物性脂肪をおよび油、ガム、ポリアルキレングリコールがある。製剤中の細体に対する本発明抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤の割合は0.2~1.00%の間で変化させることができる。また、本発明による抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤は、これと同立性の他の抗アレルギー剤、テロシンキナーゼ阻害剤その他の医薬を含むことができる。この場合、本発明の抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤がその製剤中の主成分でなくてもよいことはいうまでもない。

本発明による抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤は、一般に所要の作用が副作用を伴うことなく造成される投与量で投与される。その具体的な値は医師の判断で決定されるべきであるが、一般に成人1日当たり10mg~100mg、肝ましくは20mg~50mg程度で投与されるのが普通である。

#### 実施例2 化合物Iの合成

実施例1で得た化合物IVをエタール60mlに溶解し、5%Pd-C 940mgを加え、窒素常圧下で4時間水素を通気した。触媒を沈降後、伊根を過剰乾固し、酢酸エチルより晶析し、化合物Iを1.90g得た。

#### 実施例3 化合物Vの合成

4-ターシヤリープチルジメチルシロキシ-3,5-ジイソプロピルベンズアルデヒド3.20gと1,4-ジアセテル-2,5-ビペラジオン1.98gをN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)2.0mlに溶解し、トリエチルアミン1.01gを加え、100°Cに加熱し5時間搅拌した。冷却後、酢酸3mlを加え、室温にて30分間搅拌の後、反応溶液を水50mlに注ぎ入れ、これより、クロロホルムで抽出した。抽出液の溶液を留去し、残渣をシリカゲルを粗体としたカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出し、目的物を含む部分を粗細乾固した後、酢酸エチル-ヘキサンの混合溶液より晶析し、化合物Vを520mg得た。

ろう。なお、本発明の抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤は有効成分として1mg~50mg、肝ましくは20mg~100mgの単位の量的剤として投与することができる。

#### (実施例)

次に本発明化合物の製造例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

#### 実施例1 化合物IIの合成

水素化ナトリウム800mgを乾燥ベンゼン70mlに溶解し、窒素常圧下、N-アセチルビロリドン8.17gと4-ベンジルオキシ-3,5-ジイソプロピルベンズアルデヒド7.40gを乾燥ベンゼン70mlに溶解した溶液を室温には下した。50°Cに加熱し、一夜搅拌した。冷却後、メタノールを加え過剰量の水素化ナトリウムを分解し、水50mlを加え、6N硫酸で酸性とした。クロロホルム-エタノール混合溶液で抽出し、抽出液の溶液を留去した後、残渣を酢酸エチルより晶析し、化合物IIを8.83g得た。

#### 実施例4 化合物IIIの合成

実施例3で得た化合物V 344mgをDMF 2mlに溶解し、油水ヒドラジン125mgのDMF溶液(1ml)を水槽上で加え、室温に昇温し、1時間搅拌した。反応溶液に、徐々に水を加え、生成した結晶を沈降後、水洗し、酢酸エチル-ヘキサンの混合溶液より晶析し、化合物IIIを215mg得た。

#### 実施例5 化合物VIの合成

水素化ナトリウム400mgを乾燥テトラヒドロフラン(7ml)1.0mlに溶解し、窒素常圧下、室温には4-ターシヤリープチルジメチルシロキシ-3,5-ジイソプロピルベンズアルデヒド640mgと1,8-ジアセテル-4-メチル-2,5-ビペラジオン424mgのTBF溶液1.0mlを加え、室温で1.5時間搅拌した。メタノールを加え過剰量の水素化ナトリウムを分解した後、水20mlを加え、6N硫酸で酸性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液の溶液を留去した後、残渣を粗細クロマトグラフィーにより精製し、5-(4-ターシヤリープチルジメチルシロキシ-3,5-ジイソ

プロピルベンジリデン) -8-メチル-2,5-ビペラジオンを得た。これをテリアリオ酸で中和後、水洗し、クロロホルム層を留去し、残渣を酢酸エチルより晶析し、化合物Mを得た。

#### 実験例 6 化合物Mの合成

H. Lehr らの方法 (J. Org. Chem., 26, 186 (1961)) に従つて合成した8-テオモルホリノン-1,1-ジオキシド44.7gと8,5-ジインプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド61.8gをベンゼンに溶解し、ビペリジン0.045g、酢酸0.185gを加え、デイーン・スターク装置を用い生成する水を除去しながら8時間加熱還流した。冷却後、不溶物を伊弉諾に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液の溶液を留去し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホ

ルム-エタノール (9:1, v/v) 混合溶媒で溶出し、目的物を含む部分を濃縮乾固し、化合物Mを得た。

#### 実験例 7 化合物Nの合成

3,5-ジインプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド61.5gとトリフェニルホスホラニリデンスタシニイミド10.78gをジメチルスルホキシド50mlに溶解し、80°Cに加熱し、5時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水400mlに注ぎ入れ、クロロホルムで抽出した。抽出液の溶液を留去し、残渣をエタノールより晶析し、化合物Nを得た。

#### 実験例 8 化合物Oの合成

3,5-ジインプロピルベンズアルデヒド61.8gとヒグントイン4.50gをエタノール-水 (4:1, v/v) の混合溶媒50mlに溶解し、エタノールアミン8.56gを加え、12時間加熱還流した。冷却後、反応溶液を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗した。酢酸エチル層の酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホ

ルムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム-エタノール (6:1, v/v) の混合溶媒で溶出した。目的物を含む部分の溶液を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒より晶析し、化合物Nを得た。

#### 実験例 9 化合物Kの合成

3,5-ジインプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド4.12gとバルビツール酸2.56gをエタノールに溶解し、ビペリジン0.2gと酢酸0.6gを加え、デイーン・スターク装置を用い生成する水を除去しながら4.5時間加熱還流した。冷却後、反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液の溶液を留去し、残渣をメタノール-エタノール混合溶媒より晶析し、化合物Kを得た。

#### 実験例 10 化合物Lの合成

V.H. Wallingford らの方法 (J. Amer. Chem. Soc., 67, 522 (1945)) に従つて合成した2,4-オキサジリジン2.02

gと3,5-ジインプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド4.12gを酢酸40mlに溶解し、酢酸ナトリウム8.32gを加え、100°Cに加熱し、12時間攪拌した。冷却後、反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液の溶液を留去し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル-ヘキサン (3:5, v/v) の混合溶媒にて溶出し、目的物を含む部分を濃縮乾固し、化合物Lを得た。

#### 実験例 11 化合物Mの合成

3,5-ジインプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド10.3gと2,4-チアジリジンジオン5.93gを酢酸100mlに溶解し、酢酸ナトリウム8.3gを加え、6時間加熱還流した。冷却後、溶液を留去し、残渣をクロロホルム-エタノール混合溶媒にて溶解し、水洗した。溶液を留去し、残渣をベンゼンより晶析し、化合物Mを得た。

#### 実験例 12 化合物Nの合成

3,5-ジインプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド61.9gとオヒグントイン8.49g

を酢酸 6.0 mL に溶解し、酢酸ナトリウム 4.9 g を加え、16 時間加熱還流した。冷却後、溶液を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、硫酸乾固し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出した。目的物を含む部分を硫酸乾固し、ベンゼンより晶析し、化合物 XV を 4.7 g 得た。

#### 実験例 1.3 化合物 XV の合成

3.5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 4.12 g とローダニン 2.67 g を酢酸 4.0 mL に溶解し、酢酸ナトリウム 3.82 g を加え、4 時間加熱還流した。冷却後、溶液を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、硫酸乾固し、トルエンより晶析し、化合物 XV を 6.9 g 得た。

#### 実験例 1.4 化合物 XVI の合成

3.5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 8.09 g とクレアテニン 1.70 g を無水酢酸 5.0 mL に溶解し、酢酸ナトリウム 2.56 g を加え、90 ℃ に加熱し、一夜搅拌した。冷却後、溶液を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水

溶液を重曹で加え、1 時間搅拌した。反応混合液に水を加え、析出した結晶を分離、水洗し、白色結晶 5.40 g を得た。得られた結晶をメタノール 2.0 mL に溶解させ、20% 水酸化ナトリウム水溶液 0.4 mL を加え、重曹にて 4 時間搅拌した。3N 塩酸にて中和後、水を加え、析出した結晶を分離し、水洗後、乾燥した。得られた結晶を酢酸エチルエテル-ヘキサン混合液より晶析し、化合物 XVI を 2.30 g 得た。

#### 実験例 1.6 化合物 XVII の合成

水酸化ナトリウム 1.80 g を乾燥 THF 2.0 mL に溶解し、N-アセチルクレアテニン 2.32 g と 4-ベンジルオキシ-3.5-ジイソプロピルベンズアルデヒド 4.44 g の THF 8.0 mL 混液を重曹にて 3 時間に滴下した。滴下終了後、2 時間加熱還流し、冷却後、メタノールを加え、過剰量の水酸化ナトリウムを分解し、更に水 4.0 mL を加え、6N 塩酸にて中和後、クロロホルム-エタノール混合液にて抽出した。溶液を留去し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、

洗浄、酸化、乾固し、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) の混合溶媒で溶出、酸化し、5-(4-アセトキシ-3.5-イソプロピルベンジリデン)-3-アセチル-2-イミノ-1-メチル-4-イミダゾリノン 7.70 g を得た。これをエタノール 8.0 mL に溶解させ、20% 水酸化ナトリウム水溶液 0.8 mL を加え、重曹にて一夜搅拌した。3N 塩酸により酸性とした後、クロロホルムにて抽出し、無抽出液を硫酸乾固し、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル-ヘキサン (3:5, v/v) の混合溶媒により溶出し、目的とする化合物を含む部分を酸化し、ベンゼンより晶析し、化合物 XVII を 1.53 g 得た。

#### 実験例 1.5 化合物 XVII の合成

5-(4-アセトキシ-3.5-イソプロピルベンジリデン)-3-アセチル-2-イミノ-1-メチル-4-イミダゾリノン 7.64 g を DME 9 mL に溶解し、油水ヒドロシン 2.50 mL の DME 1

クロロホルム-エタノール (6:1, v/v) 混合溶媒で溶出し、目的物を含む部分を硫酸乾固し、化合物 XVII を 8.70 g 得た。

#### 実験例 1.7 化合物 XVIII の合成

A. Michaelis らの方法 [ベリヒテ・ダードイテエン・セミクシエン・ゲゼルシャフト (Ber. deut. Chem. Ges.) , 25, 1502 (1892)] に従い合成したノーフェニル-3.5-ビラゾリジノン 1.28 g と 3.5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.44 g をエタノール 2.0 mL に溶解し、ビペリジン 6 滴を加え、4 時間加熱還流した。冷却後、反応液を硫酸にて中和後、クロロホルム-エタノール混合液にて抽出した。溶液を留去し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、

#### 実験例 1.8 化合物 XVIII の合成

実験例 1.2 で得た化合物 XVII 1.93 g をエタノール 5.0 mL に溶解し、モルホリン 1.04 g を加え、5 時間加熱還流した。冷却後、生成した結晶を分離し、エタノールより晶析し、化合物 XVIII を 1.9 g 得た。

## 実施例 19 化合物 DK の合成

3-ベンゾイルアミノ-3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシケイ皮酸アミド 9.16 g を酢酸 10 mL に溶解し、酢酸アトリウム 4.0 g を加え、100°C に加熱し、一夜搅拌した。冷却後、溶液を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、絞りし、薄層クロマトグラフィーにより精製し、化合物 DK を 8.60 g 得た。

## 実施例 20 化合物 DK の合成

3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニルベンズアルデヒド 3.09 g と 3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾロン 2.85 g を酢酸 15.0 mL に溶解し、酢酸ナトリウム 1.5 g、無水酢酸 1.5 mL を加え、2 時間加熱還流した。冷却後、溶液を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、クロロホルムを留去し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出し、目的化合物を含む画分を総括回収した後、ベンゼンより晶析し、化合物 DK を 4.50 g 得た。

ムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル-ヘキサン (3:5, v/v) の混合溶媒により漏出し、目的物を含む画分を総括回収し、化合物 DK を 4.20 g 得た。

## 実施例 21 化合物 DK の合成

3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 3.09 g と 2-オキシインドール 2.06 g をベンゼンに溶解し、ビペリジン 0.2 g と酢酸 0.6 mL を加え、ディーン・スターク装置を用い、生成する水を除去しながら 2 時間加熱還流した。冷却後、溶液を留去し、残渣を酢酸エチルエステルより晶析し、化合物 DK 8.40 g を得た。

## 実施例 22 化合物 DK の合成

H. Lehr らの方法 (J. Org. Chem., 46, 136 (1981)) に従つて合成したベンゾ-3-テオモルホリノン-1,1-ジオキシド 5.91 g と 3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 6.18 g をベンゼン 3.0 mL に溶解し、ビペリジン 0.045 g と酢酸 0.135 g を加え、ディーン・スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら 4.5 時間加熱還流した。冷却後、溶液を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、絞りし、残渣をシリカゲルを担体とするカラム

特許出願人 錦興化学工業株式会社  
代理人 弁護士 渡野真一

## 第1頁の読み

④Int. Cl. 1	識別記号	序内整理番号
C 07 D 209/34		7306-4C
231/20		7166-4C
233/70		7133-4C
233/96		7133-4C
241/18		7166-4C
263/40		7166-4C
277/34		7330-4C
277/36		7330-4C
277/54		7330-4C
279/06		7330-4C
279/12		7330-4C

## 手続補正書 (14)

昭和 42 年 1 月 18 日

特許庁長官　宇賀道郎　署

## 1. 事件の表示

案内 60 号 特許 ■ ■ ■ 167999 9

## 2. 発明の名称　3-(2-ジイソプロピルエチジリデン環)1-水素化カルボン酸

## 3. 補正をする者

特許出願人

住所　大阪市北区中之島三丁目2番4号

氏名(略称) (614) 錦西化成工業株式会社  
代表者　新納眞人

## 4. 代理人

住所　大阪市都島区河内1丁目12番2号  
郵便番号 551 (電話 06-441-1777)  
氏名 (6032) 弁護士 滝野眞一

## 5. 補正命令の日付

## 6. 補正により増加する発明の数

## 7. 補正の対象　明細書に添付した説明文書

61.1.16  
上記の如き

## 8. 補正の方法　明細書 1-31頁、図 1-27頁

方式  
審査

## (別紙)

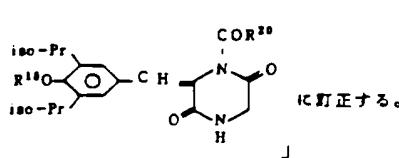
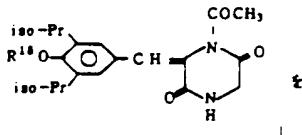
## (1) 明細書 1-8 頁下から 5 行目

「水素ナトリウム、水素化カリウム」を「水素  
化ナトリウム、水素化カリウム」に訂正する。

## (2) 図 1-6 頁下から 8 行目

「金属アルコラード」を「金属アルコート」  
に訂正する。

## (3) 図 2-4 頁 7 ~ 9 行の一般式



## (4) 図 2-5 頁 1 ~ 4 行の一般式

(1) 図 3 8 頁下から 2 行目

「クロマトグラフィ」を「クロマトグラフィー」に訂正する。

(2) 図 3 9 頁下から 6 行目； 4 1 頁 10 行目；

4 8 頁 5 行目及び同頁下から 4 行目の各「ディーン・」を「ディーンー」に訂正する。

(3) 図 4 1 頁下から 2 行目

「Amer.」を「Am.」に訂正する。

(4) 図 4 3 頁下から 5 行目

「3,5-ジイソプロピル」を「3,5-ジイソプロピル」に訂正する。

(5) 図 4 4 頁 4 行目及び同頁下から 4 行目の各

「イソプロピ」を「ジイソプロピ」に訂正する。

(6) 図 4 4 頁下から 2 行目

「イミダゾリノン」を「イミダゾリノン」に訂正する。

(7) 図 4 5 頁 7 ～ 8 行

「酢酸エチルエスチル」を「酢酸エチル」に訂正する。

(8) 図 4 6 頁 8 行目

訂正する。

(6) 図 2 5 頁下から 6 行目

「2  $\text{m}^2$ 」を「2  $\text{m}^3$ 」に訂正する。

(6) 図 3 5 頁 6 行目

「本発明抗アレルギー剤」を「本発明による抗アレルギー剤」に訂正する。

(7) 図 3 6 頁 10 行目

「3 00  $\text{g}$ 」を「3.00  $\text{g}$ 」に訂正する。

(8) 図 3 8 頁 11 行目

「室温には」を「室温で」に訂正する。

「ノーフエニル」を「1-フエニル」に訂正する。

(9) 図 4 7 頁 4 行目

「アトリウム」を「ナトリウム」に訂正する。

(10) 図 4 7 頁 10 ～ 11 行

「ヒドロキシフェニル」を「ヒドロキシ」に訂正する。

以上

14/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007076382

WPI Acc No: 1987-076379/198711

XRAM Acc No: C87-031943

New 3,5-diisopropyl-benzylidene heterocyclic cpds. - with antiallergic and tyrosine kinase-inhibiting action

Patent Assignee: KANEKA FUCHI CHEM KK (KANF )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 62029570	A	19870207	JP 85167999	A	19850729	198711 B
JP 93074587	E	19931018	JP 85167999	A	19850729	199344

Priority Applications (No Type Date): JP 85167999 A 19850729

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 62029570 A 16

JP 93074587 E 17 C07D-207/444 Based on patent JP 62029570

Abstract (Basic): JP 62029570 A

3,5-Diisopropylbenzylidene heterocyclic cpds. and their salts are new; R1 is H or benzyl; R2 is H, COR3 (R3 is H or 1-3C alkyl) or phenyl; X is -CO-, -CS-, -C(=NH)-, -CHR4- (R4 is H or 1-3C alkyl) or -N(phenyl)-; Y is -CH2-, -CH2SO2--CO-, -CONH-, -NR5- (R5 is H, or 1-3C alkyl), -NHCO-, O or S or X-Y is -C(R6)=N- or -N=CR6- (R6 is H, 1-3C alkyl, morpholine or phenyl), 1,2-phenylene or 1,2-phenylene-SO2-.

(I) (R2=H or COR3; X=Y=-CH2-) may be prep'd. by reacting 4-benzyloxy- 3,5-diisopropylbenzaldehyde with N-acylpyrrolidones in presence of NaH or KOH to give

3-(4-benzyloxy-3,5-diisopropylbenzylidene)pyrrolidone, and if required to hydrogenate with Pd-C to give (I) (R2=H) and then to acylation with R3COOH or its derivs. to give 1 (R2=COR3).

USE/ADVANTAGE - (I) are useful as anti-allergic agents or tyrosine kinase inhibitors. LD50 in mice: no lethal case observed at 1000 mg/kg or higher in oral admin. (I) may be administered orally or rectally or parenterally in a form of tablets, capsules, granules, syrup, suppositories, ointment, injection, etc., at a daily dose of 10 mg-10g, (20mg-5g) for an adult.

0/0

Title Terms: NEW; DI; ISOPROPYL; BENZYLIDENE; HETEROCYCLE; COMPOUND; ANTIALLERGIC; TYROSINE; KINASE; INHIBIT; ACTION

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-207/444

International Patent Class (Additional): A61K-031/40; A61K-031/415; A61K-031/42; A61K-031/425; A61K-031/495; A61K-031/505; A61K-031/54; C07D-207/333; C07D-207/44; C07D-209/34; C07D-231/20; C07D-233/96; C07D-239/54; C07D-241/18; C07D-263/44; C07D-277/34; C07D-277/36; C07D-279/12; C07D-279/16

File Segment: CPI

